Münster 1937 No 61 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Die Veränderung der Scillarenempfindlichkeit durch Insulin im intermediären Stoffwechsel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Felix Hessel

aus Legden

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grübe, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0182

Bei den Untersuchungen über den Einfluß des Insulins und Scillarens auf intermediäre Stoffwechselvorgänge handelt es sich darum zu prüfen, ob und in wieweit Insulin den Wirkungsmechanismus des Scillarens auf intermediäre Stoffwechselvorgänge beeinflußt.

Aus den Arbeiten des pharmakologischen Institutes, die den Kohlenhydratabbau unter anaeroben Bedingungen bei der Scillareneinwirkung zum Gegenstand hatten, hat sich kein grundsätzlicher Unterschied zwischen Scillaren und den anderen Digitalisstoffen gefunden. Die meisten untersuchten Vorgänge werden durch Scillaren in starken Verdünnungen gefördert; bei steigenden Konzentrationen schlägt die Förderung in eine Hemmung um. Daß aber trotzdem Scillaren anders auf den Gewebsstoffwechsel einwirkt wie die Digitalisstoffe, hat sich bei der Untersuchung des Sauerstoffverbrauches deutlich zeigen lassen. (Küssner[1]). Der Sauerstoffverbrauch wird durch Scillaren in allen Konzentrationen erheblich gesteigert, durch die Digitalisglykoside nur bei gewissen Konzentrationen. Sievers[2]) wies in seiner Arbeit über den Einfluß einiger digitalisähnlicher Glykoside auf biologische Oxydationsvorgänge nach, daß Scillaren beim Glykogenabbau unter allen Glykosiden eine Sonderstellung einnimmt, indem es den Glykogenabbau steigert, während alle anderen Glykoside ihn herabsetzen. Durch die Arbeiten von Haarmann[3]) ist der Mechanismus der Scillareneinwirkung auf die intermediären Stoffwechselvorgänge in hohem Maße geklärt worden. Beim Scillaren muß man wie bei den Digitalisglykosiden unterscheiden zwischen der therapeutischen und der toxischen Wirkung, die genau entgegengesetzt ist. In kleinen (therapeutischen) Gaben werden die Milchsäurebildung aus Glukose und die Glukoseabnahme im Herzmuskel gesteigert, durch große (toxische) Gaben dagegen gehemmt,

[1]) Küssner: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
[2]) Sievers: ebenda 1933.
[3]) Haarmann: unveröffentlichte Versuche.

wie die Versuche Dopmeier's[4]) ergeben haben. In stärkeren Verdünnungsgraden wirkt also Scillaren fördernd auf die Milchsäurebildung und in hohen Konzentrationen hemmend.

Niggebrügge[5]) wies in Glukoseversuchen in Übereinstimmung mit Ahlgren[6]) bei starken Insulinverdünnungen den deutlich fördernden Einfluß des Insulins auf den Abbau der Glukose nach. Mit ansteigender Insulinkonzentration läßt die Insulinwirkung schnell nach und schlägt bei der Konzentration 10^{-9} in eine Hemmung um.

Diebel[7]) wies nach, daß Insulin ohne jeden Zusatz die anaerobe Milchsäurebildung vorwiegend in mittleren Insulinkonzentrationen herabsetzt, die bei O_2-Gegenwart sogar zu einem starken Milchsäureschwund wird. Höhere Insulinkonzentrationen haben teilweise ein leichtes Ansteigen der Werte zur Folge, dagegen nicht beim Herzmuskel des Hundes. Nach Glukosezusatz beobachtet man im Herzmuskel ein fortlaufendes Ansteigen der Werte. Während also beim Hundeherzen nach Glukosezusatz bei mittleren Insulinkonzentrationen die Milchsäurebildung etwas ansteigt, bei höheren aber teilweise vermindert wird, findet man im Herzmuskel vom Rind bei Mittelgaben vorwiegend Hemmung und höhergehend Steigerung.

Untersuchungen Freund's[8]) über die Wirkungen der Digitaliskörper am überlebenden Meerschweinchenherzen zeigten, daß die Stoffwechselbedingungen des Herzens die wahrscheinlichste Ursache für die Abänderung der Digitaliswirkung sind. Untersuchungen von Stoye[9]) haben ergeben, daß der Zusatz von Insulin in die digipurathaltige Durchströmungsflüssigkeit oder eine Insulinvorbehandlung der Tiere die therapeutische Wirkung verstärkt und die toxische Wirkung herabsetzt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Untersuchungen Haarmann's und Többen's[10]), Leppelmann's[11]), Pütz's[12]), Große-Selbeck's[13]) und Friedrich's[14]), in denen die intermediären Stoffwechselvorgänge im Gewebsbrei unter der Wirkung ver-

---

[4]) Dopmeier: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[5]) Niggebrügge: ebenda 1935.
[6]) Ahlgren; Skand. Arch. f. Physiol. 47. Suppl. 1925.
[7]) Diebel: Inaugural-Dissertation, Münster 1936.
[8]) Freund: Verhandlg. d. Deutsch. Pharmakol. Ges., Wiesbaden 1932.
[9]) Stoye: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 156, S. 183.
[10]) Többen: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[11]) Leppelmann: ebenda 1934.
[12]) Pütz: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
[13]) Große-Selbeck: ebenda 1933.
[14]) Friedrich: ebenda 1933.

schiedener Konzentrationen von Digitaliskörpern untersucht wurden. Es zeigte sich dabei eine gegensätzliche Einwirkung großer und kleiner Konzentrationen der Digitaliskörper auf die wichtigsten intermediären Vorgänge des Stoffwechsels. Demnach ist offenbar zur therapeutischen Wirkung ein besonders gerichteter Einfluß auf den Herzstoffwechsel erforderlich, während die entgegengesetzte Wirkungsrichtung am Stoffwechsel zur toxischen Konzentration gehört.

Eine Bestätigung in dieser Hinsicht ergaben die Versuche von Brackmann[15]). Er zeigte, daß Insulinzusatz zur intravenösen Infusion die Toxizität des Digipurats herabsetzt. Es ergab sich aber hierbei, daß nur niedrige Iusulinzusätze die Toxizität herabsetzen, während große Gaben die Empfindlichkeit steigern. Kolkmann[16]) untersuchte am Kaninchen den Einfluß des Insulins auf die Toxizität des Scillarens. Er fand, daß selbst sehr große Insulingaben die Toxizität des Scillarens nicht steigern. Kleine Insulinzusätze dagegen setzen die Toxizität des Scillarens herab.

Uns interessiert hier die Frage, inwieweit das Insulin die Wirkung von Herzmitteln abändert.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, zunächst die Scillarenwirkung auf die Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen und außerdem ihre Beeinflussung durch verschiedene Insulinkonzentrationen zu prüfen.

Die Versuchsanordnung war die von Haarmann[17]) ausgearbeitete Untersuchung der Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen. Alle Einzelheiten sind in den Arbeiten von Haarmann[17]) beschrieben: zerkleinertes Gewebe, zwei- bis dreistündige Digestion in evakuierten Gefäßen bei 38° C. Suspensionsflüssigkeit: Phosphatpufferlösung, P_H = 7,36, m/75. Die Konzentration der zugesetzten Scillarenlösung betrug 10^{-9} und 10^{-5}, die der Insulinlösungen 10^{-18} — 10^{-4}, der Kohlenhydrate 0,3 %. Die einzelnen Milchsäurewerte sind in mg % auf 100 g Gewebe angegeben.

Versuchsreihe I. (Tabellen 1 und 2).

Bei der Untersuchung der Stoffwechselwirkung der Herzmittel ist besonders das Verhalten des Glukoseabbaues bedeutungsvoll, weil der Herzmuskel seinen Energiebedarf im wesentlichen aus

[15]) Brackmann: ebenda 1934.
[16]) Kolkmann: ebenda 1935.
[17]) Haarmann: Biochem. Z. Bd. 255, S. 103, 142, 1932.

Glukose deckt. Nach Versuchen von Haarmann[18]) führt Herzmuskel von allen Kohlenhydraten die Glukose am leichtesten in Milchsäure über, nur schwer Glykogen. Dieses wird weithin am leichtesten vom Skelettmuskel verwertet.

Tabelle 1.

Herz, Hund. Milchsäure in mg %.

Versuchsanordnung	Glukose 0,3 %			
	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}
	Versuch 1		Versuch 2	
Direkter Versuch	378		330	
Nullversuch	408		396	
Kontrollversuch	558	573	564	522
Insulin 10^{-18}	537	555	522	672
10^{-17}	528	576	498	705
10^{-16}	510	585	480	690
10^{-15}	555	606	594	690
10^{-14}	570	603	612	714
10^{-13}	582	645	546	708
10^{-12}	537	639	594	624
10^{-11}	555	678	582	660
10^{-10}	615	657	676	624
10^{-9}	540	645	444	648
10^{-8}	564	615	450	618
10^{-7}	540	639	486	636
10^{-6}	585	588	486	630
10^{-5}	564	570	612	712
10^{-4}	564	570	—	—

Die Versuche sind am Rinderherzen mit Glukosezusatz 0,3 % durchgeführt. Sie zeigen, wie Insulin die Milchsäurebildung ohne Scillaren und nach Scillarenzusatz 10^{-5} beeinflußt. In jedem einzelnen Versuch wurde zunächst die präformierte Milchsäure

[18]) derselbe: ebenda Bd. 255, S 103, 1932.

bestimmt (direkter Wert), ferner die Mehrbildung ohne Glukosezusatz (Nullversuch) und die Mehrbildung aus Glukose (Kontrollversuch). Die Differenz zwischen Null- und Kontrollversuch (Glukosezusatz) ist sehr beträchtlich. Nach Insulinzusatz lassen die Glukoseversuche eine deutliche Steigerung der Milchsäurebildung in den mittleren Konzentrationen annehmen, in Versuch 1 und 2 am deutlichsten bei einer Insulinkonzentration 10^{-10}, in Versuch 3 bei 10^{-11}. In Versuch 2 sieht man bei hohen und niedrigen Insulingaben eine Hemmung der Abbauvorgänge. Nach Scillarenzusatz ergibt sich im Kontrollversuch in Versuch 2 und 3 eine leichte Hemmung der Milchsäurebildung, in Versuch 1 ist eine unwesentliche Steigerung der Milchsäurebildung zu sehen.

Tabelle 2.

Herz, Hund. Milchsäure in mg %.

Versuchsanordnung	Glukose 0,3 %		Glykogen 0,2 %	
	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}
	Versuch 3		Versuch 4	
Direkter Versuch	243		270	
Nullversuch	381		422	
Kontrollversuch	535	475	425	560
Insulin 10^{-18}	525	500	474	560
10^{-17}	528	504	474	550
10^{-16}	530	498	483	560
10^{-15}	528	495	478	570
10^{-14}	536	498	510	580
10^{-13}	565	498	522	568
10^{-12}	574	495	515	580
10^{-11}	626	504	555	554
10^{-10}	605	510	526	556
10^{-9}	566	544	560	580
10^{-8}	558	462	550	576
10^{-7}	520	450	535	545
10^{-6}	520	450	535	550
10^{-5}	475	504	515	572
10^{-4}	—	—	490	580

Diese Hemmung durch Scillaren wird durch Insulin nicht nur aufgehoben, es ist sogar ein deutlich steigernder Einfluß des Insulins auf die Milchsäurebildung festzustellen, sehr deutlich in Versuch 1 bei 10^{-11}; in Versuch 2 ist ebenfalls die Milchsäurebildung am stärksten bei mittleren Insulinkonzentrationen. In Versuch 3 wird zwar die Milchsäurehemmung des Kontrollversuches durch Insulin aufgehoben, aber ein eindeutiges Bild ergibt dieser Versuch nicht, abgesehen von einer leichten Milchsäurenachbildung bei der Insulinkonzentration 10^{-11} bis 10^{-9}. In Versuch 4 ergibt sich bei Glykogenzusatz (0,2 %) kein Unterschied zwischen Null- und Kontrollversuch, jedoch vermag Insulin hier einen starken Einfluß auf die Milchsäurebildung auszuüben, am deutlichsten bei 10^{-9}. Scillarenzusatz hat zwar im Kontrollversuch eine erhebliche Steigerung der Abbauvorgänge hervorgerufen, dagegen haben die Insulinkonzentrationen hier keinen Einfluß gehabt.

Während also Scillaren im Herzmuskel des Hundes bei Glukosezusatz die Milchsäurebildung hemmt, hebt Insulin die Hemmung nicht nur auf, sondern wirkt sogar fördernd auf die Abbauvorgänge ein, am deutlichsten bei mittleren Konzentrationen. Bei Zusatz von Glykogen ergibt sich ohne Scillaren eine starke Steigerung der Milchsäurebildung, nach gleichzeitigem Scillarenzusatz bleibt diese Steigerung aus.

Versuchsreihe II. (Tabelle 3).

In dieser Versuchsreihe soll der Einfluß des Insulins auf die Scillarenwirkung im Rinderherzen geprüft werden.

Bekannt ist, daß beim Rinderherzen die Milchsäurebildung an sich viel geringer ist als beim Hundeherzen (Zernecke[19]).

Scillaren in der Konzentration 10^{-9} zeigt im Kontrollversuch ohne Glukosezusatz eine leichte Hemmung der Milchsäurebildung. Insulin hat hier keinen Einfluß gehabt. Bei Glukosezusatz dagegen wirkt Insulin in mittleren Konzentrationen hemmend auf die Milchsäurebildung. Insulin in hohen und niedrigen Gaben hat keinen Einfluß. Bei einer Scillarenkonzentration 10^{-5} hat sich im Kontrollversuch ohne Glukose als auch nach Zusatz einer 0,3 %igen Lösung etwas Milchsäure nachgebildet, bei mittlerer Insulinkonzentration zeigt sich eine Hemmung der Abbauvorgänge. Mit ansteigender Insulinkonzentration schlägt die Hemmung in eine Förderung um.

[19]) Zernecke: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Tabelle 3.

Herz, Rind. Milchsäure in mg %.

Versuchsanordnung	ohne Zusatz		Glukose 0,3 %	
	Scillaren 10^{-9}	10^{-5}	10^{-9}	10^{-5}
Direkter Versuch	444			
Nullversuch	630	630	819	819
Kontrollversuch	609	672	819	876
Insulin 10^{-18}	609	642	783	894
10^{-17}	609	666	786	888
10^{-16}	648	666	816	933
10^{-15}	645	666	786	870
10^{-14}	609	624	720	888
10^{-13}	630	621	756	871
10^{-12}	621	687	768	840
10^{-11}	603	723	780	852
10^{-10}	609	717	795	864
10^{-9}	630	708	795	870
10^{-8}	600	726	780	864
10^{-7}	579	735	795	900
10^{-6}	594	735	840	885
10^{-5}	582	744	750	881

Diese Versuchsreihe ergibt kein klares Bild. Die Bedeutung von frischem Gewebe für Versuche dieser Art mag hier eine Rolle spielen, worauf Ahlgren[20]) besonders hingewiesen hat. Er konnte zeigen, daß die Insulinwirkung beim Lagern des Gewebes schnell verloren geht.

Versuchsreihe III. (Tabelle 4).

Weiterhin wurde unter anaeroben Bedingungen untersucht, wie Insulin auf die Milchsäurebildung aus Glukose im Hundehirn einwirkt. Der Mechanismus des Glukoseabbaus in den einzelnen Organen ist verschieden. Man unterscheidet zwei Arten

[20]) Ahlgren: Skand. Arch. f. d. ges. Physiol. 47, 115, 1925 Suppl.

von Organen, je nachdem sie die Glukose über die Phosphorsäureester abbauen oder nicht. Alle Organe mit Ausnahme von Hirn, Lunge und Retina bauen die Glukose über Hexosephosphorsäureester ab. Im Hirngewebe treten beim Glukoseabbau diese Zwischenstufen nicht auf. Ohne Scillarenzusatz hat sich zwar im Kontrollversuch eine erhebliche Menge Milchsäure nachgebildet, Insulin allein jedoch hat keinen Einfluß gehabt. Scillaren ohne Zusatz hat im Kontrollversuch keine Veränderung ergeben. Scillaren + niedrige Insulinkonzentrationen haben in den beiden Versuchen ebenfalls nichts ergeben, bei mittleren Insulinkonzentrationen hat sich jedoch eine erhebliche Menge Milchsäure nachgebildet, hohe Insulingaben haben wiederum keinen Einfluß gehabt. In dieser Versuchsreihe ist Insulin allein unwirksam. Nach Zusatz von Scillaren steigert Insulin in mittleren Konzentrationen die Abbauvorgänge.

Tabelle 4.

Hirn, Hund. Milchsäure in mg %.

Versuchsanordnung	Glukose 0,3 %			
	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}	ohne Zusatz	Scillaren 10^{-5}
Direkter Versuch	226		246	
Nullversuch	334		234	
Kontrollversuch	570	575	456	480
Insulin 10^{-18}	550	586	480	475
10^{-17}	562	608	445	480
10^{-16}	550	575	450	515
10^{-15}	570	616	445	470
10^{-14}	558	588	464	486
10^{-13}	552	608	456	475
10^{-12}	564	575	456	535
10^{-11}	540	580	464	505
10^{-10}	528	575	494	522
10^{-9}	564	605	464	624
10^{-8}	564	670	450	560
10^{-7}	558	675	445	516
10^{-6}	540	620	448	470
10^{-5}	540	625	475	420
10^{-4}	545	580	450	468

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit kann man dahingehend zusammenfassen, daß Scillaren die Milchsäurebildung im Herzmuskel hemmt. Insulin hebt die Hemmung nicht nur auf, sondern wirkt sogar fördernd auf die Abbauvorgänge ein, am deutlichsten bei mittleren Konzentrationen. Die Versuche am Rinderherzen haben kein eindeutiges Bild ergeben. Die Frische des angewandten Gewebes spielt hier eine bedeutsame Rolle. Beim Hundehirn hat Insulin keinen Einfluß auf die Milchsäurebildung, nach Scillarenzusatz steigert Insulin in mittleren Konzentrationen in hohem Maße die Abbauvorgänge.

Es zeigte sich in diesen Versuchen eine sehr starke Abhängigkeit von der angewandten Insulinkonzentration. Wenn man die Steigerung der Milchsäurebildung als eine verbesserte Ausnutzung der Energie und umgekehrt eine Hemmung als eine Verschlechterung ansieht, so kann man mittlere Insulinkonzentrationen als therapeutisch und hohe als toxisch bezeichnen.

Lebenslauf.

Am 9. März 1910 wurde ich als Sohn des Bauern Heinrich Hessel zu Legden i. Westf. geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Staatlichen Gymnasiums zu Coesfeld bestand ich 1930 daselbst das Abiturientenexamen. Darauf wandte ich mich dem medizinischen Studium zu, besuchte die Universitäten Freiburg, Innsbruck und Münster, wo ich Herbst 1932 das Physikum bestand. Ich studierte weiterhin in Freiburg und Münster, und beendete mein Studium am 17. Dezember in Münster mit dem Staatsexamen.